



Utilisation et perspectives des CSM en France

Cécile Pochon

Jean-Hugues Dalle

Congrès de la SFGM-TC – Nancy 2021



Liens d'intérêt

- blue bird Bio: consultant
- Incyte: consultant
- Jazz pharmaceuticals : member of scientific advisory board, consultant
- Medac: member of scientific advisory board
- Novartis: member of scientific advisory board
- Orchard : member of scientific advisory board, consultant
- Sanofi: consultant

Utilisation

Comité d'experts de la SFGM-TC / Travail de thèse de Léa Bosdure

Utilisation/Développement à Nancy

Utilisation actuelle en France

Circuit d'obtention des CSM en France (hors essai clinique)

Saisine comité d'experts

Envoi d'une saisine à Nicole RAUS, data manager SFGMTC
Transfert de la demande au comité d'experts

Réponse du CE

Enregistrement des demandes
Argumentation pour ou contre l'emploi de CSM
Suivi à 1 mois, 3 mois à envoyer au CE en cas de traitement

Demande à l'ANSM

Demande de « non opposition »
Information du patient de l'utilisation hors autorisation et accord
Données de suivi à 3 mois pour l'ANSM

Demande de financement au directeur de l'hôpital
Poches de CSM MEDAC

Problème de l'absence de cadre réglementaire pour les CSM académiques hors essai clinique: refus de l'ANSM pour le moment

Comité d'experts de la SFGM-TC / Travail de thèse de Léa Bosdure

- 01/11/2011 au 31/05/2020
- 20 demandes pour 19 patients
 - Refus
 - Changement de stratégie thérapeutique
 - Contamination microbiologique
 - Covid
- 14 patients et 15 traitements
 - 6 pour « prévention » rejet après premier échec de greffe
 - 7 pour traitement GvH aiguë ou chronique en énième ligne de traitement
 - 1 dans les deux indications

Indication GvH

	Patients (n=8)
Sexe F/M	5-3
Age (années)	6 (4-23)
Pathologies	
Pathologies malignes 5 (62,5%)	
LAL	3
LAM	1
SMD	1
Pathologies non-malignes 3 (37,5%)	
Fanconi	1
AM idiopathique	2
Type de donneur	
Phénoïdétique 10/10	3
Phénoïdétique 9/10	2
Haploïdétique	2
Unité de sang placentaire (10/10)	
Origine des cellules souches	
Moelle osseuse	4
Cellules souches périphériques	3
Unité de sang placentaire	1
Donneur	

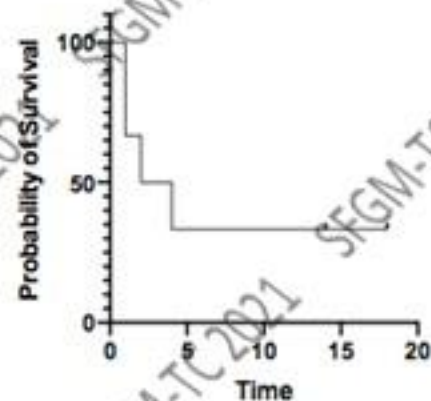
Sexe du donneur : M/F	6-2
Age médian du donneur (années)	28,8 (0-49,5)
Conditionnement	
Myéloablatif: Radiothérapie	2
Myéloablatif: Chimiothérapie	4
Non-myéloablatif	2
Prophylaxie de la GVHD	
CSA seule	1
CSA+ MMF	2
CSA+MIX	2
CSA+MIX+MMF	1
CSA+EDX+MMF	1
Sérothérapie	
Thymoglobulines	5
GVHD	
Acute	6
Garde III/IV	1/5
Chronique extensive	2
Traitement de la GVHD	
Nombre médian de traitement	3 (2-10)

Indication GvH (2)

Injections de CSM (n)	
mediane	4 (1-4)
Dose de CSM/kg ($\times 10^6$ Kg par poche)	
mediane	1,533 (0,86-3)
Sources de CSM (n)	
Donneur intrafamilial haploidentique	2
Donneur seul, sans lien familial	1
Donneurs multiples, sans lien familial (OBNTIX®)	3
Délai médian entre le diagnostic de GVH et la première poche de CSM (Jours)	
mediane	135 (63-457)

7 patients évaluables (/8)

1 RC, 5 RP → ORR 86%



5 décès : 2 GvH, 3 infections

OS 33% à 6 mois

Indication trop tardive ?

CSM hétérogènes ?

Indication « soutien à la prise »

- 6 injections à J0 de la greffe de sauvetage
- 1 patient avec dysfonction secondaire a reçu 2 poches à J228 et J259 encadrant un boost de CD34+ à J231
- 1 non prise
- 6 succès, 6 survies prolongées (4-104 mois), 5 chimérismes complets et 1 chimérisme 96% donneur
- Bons résultats, difficile de conclure...

Utilisation et développement à Nancy



- **Essais cliniques en cours de recrutement ou clos:**

- CSM de gelée de Wharton dans le choc septique: CHOC-MS- > en recrutement
- CSM de gelée de Wharton dans le SDRA lié au COVID19: MSC-COVID19- > achevé

- **Essais financés non ouverts (PHRC interrégional)**

- CSM de gelée de Wharton dans les greffes haploidentiques: HAPLO-GEL- > non ouvert
- CSM de moelle osseuse autologue dans la dysfonction érectile MESERIC- > non ouvert (V. Decot)

Rationnel: CSM-GW versus MO

Phénotype identique

Prolifération supérieure, moins de sénescence réplivative

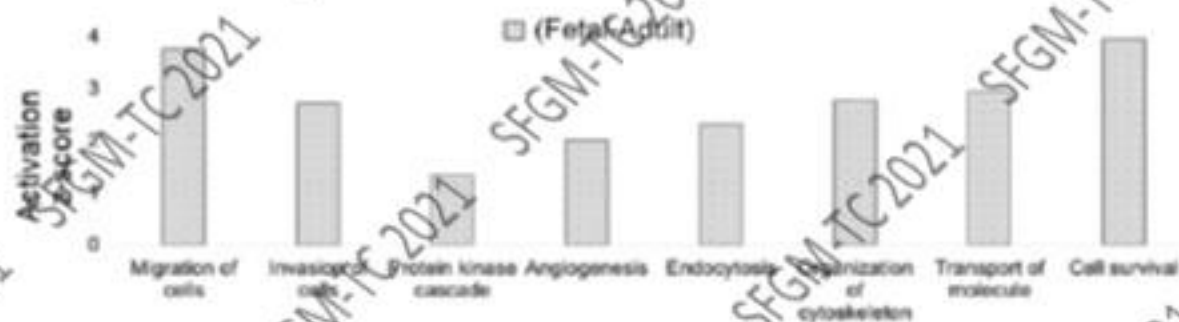
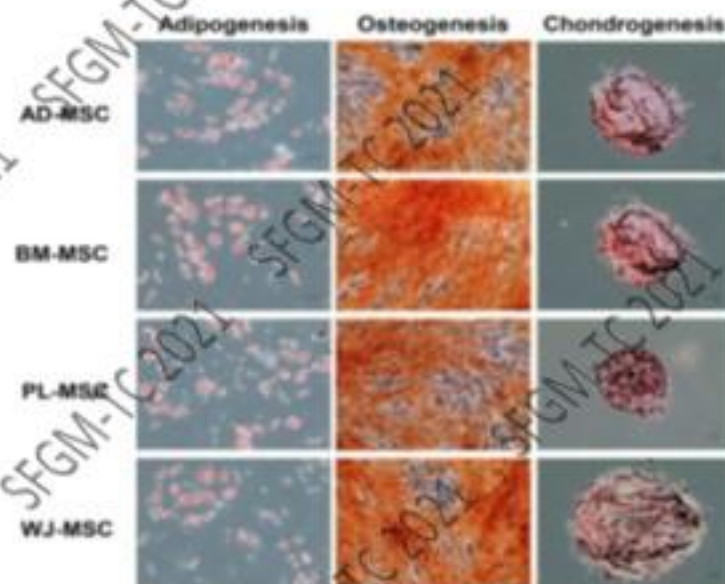
Moins **immunogènes**

Immunomodulation: similaire

Sécrétome: plus divers, plus de protéines impliquées dans le développement tissulaire et la différenciation des CSH

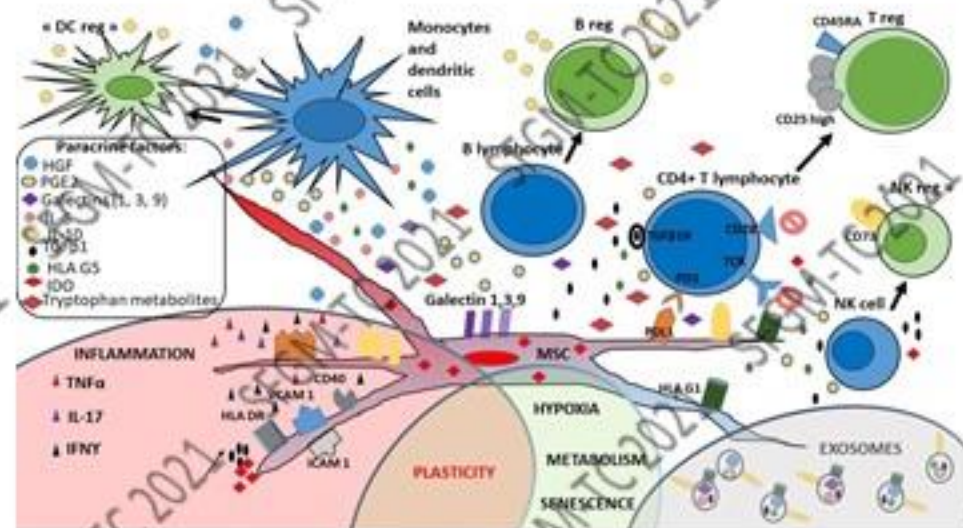
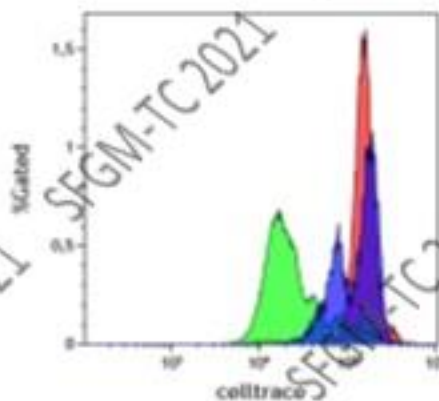
Expression supérieure des gènes associés à l'adhésion cellulaire, à la prolifération et à la réponse immunitaire

-> **Accès, expansion, et propriétés en faveur de leur utilisation en contexte allogénique**

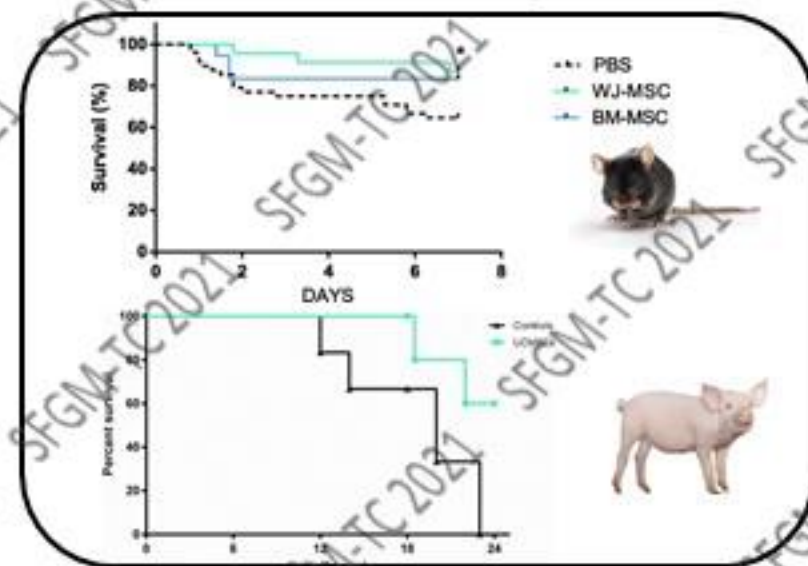
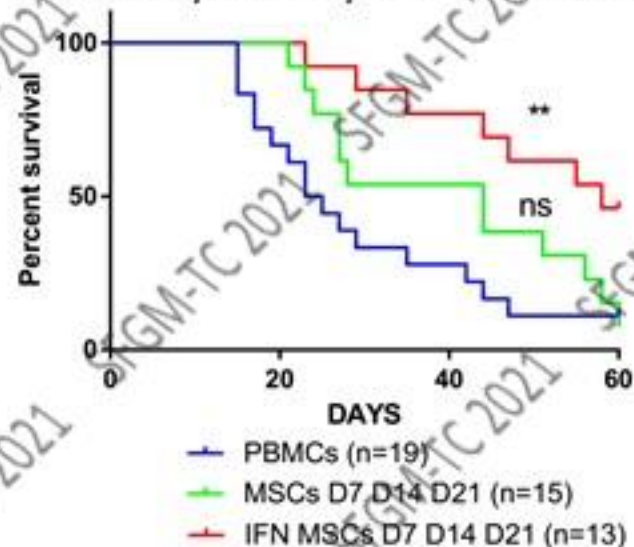


Rationnel *bis*

In vitro: immunomodulation



Données précliniques: modèle murin de GVH, modèles murin et porcine de choc septique



Production cellulaire

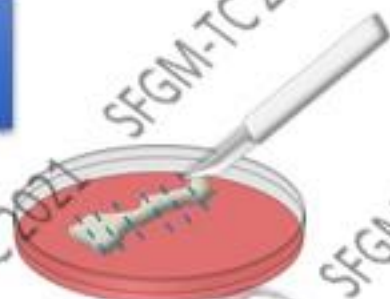


- Autorisation de procédé par l'ANSM pour les CSM-MO avec extension aux CSM-GW
- Cryoconservation des CSM pour les 2 protocoles CHOC-MSD et MSD-COVID19. Utilisation juste après décongélation sans remise en culture.
- Culture de grade clinique (Lysat Plaquettaire Macopharma) en 2 dimensions (cellstack) et en hypoxie
- Contrôles qualités avant et après congélation (CMF, viabilité, microbiologie, caryotype...)
- Statut de MTI-PP et utilisation restreinte aux essais cliniques approuvés par l'ANSM
- Coût estimé de production en 2D de lots qualifiés: 13 000 euros



Umbilical cord

2D expansion



3 .10⁶ MSC/flask
9.10⁵ MSC

Passage 0



37°C, 5% CO₂
5% O₂
3-4 weeks



10-15 pieces/flask
3 Flasks



QC : -30
10⁵ MSC



37°C, 5% CO₂
5% O₂
1 week



37°C, 5% CO₂
5% O₂
1 week



CellSTACKs
1000 MSC/cm²; 1,27 .10⁶/Cell STACK
1 Cell STACK

Passage 1

CellSTACK
1000 MSC/cm²; 1,27 .10⁶/Cell STACK
3 Cell STACKS

Passage 2

CellSTACK
1000 MSC/cm²; 1,27 .10⁶/Cell STACK
12 Cell STACKS

Passage 3

Adapted from Capelli et al, 2011

CHOC-MSc (NCT02883803)

D. Bensoussan, S. Gibot, C. Laroye, L Reppel, V Decot



- Essai multicentrique (Dijon, Strasbourg, Nancy)
- Phase IIa
- Randomisé contre placebo
- En double aveugle
- **Nombre de patients à inclure: 66**
- **Critères d'inclusion:** choc septique d'origine communautaire avec au minimum 2 défaillances d'organes (en plus de la défaillance hémodynamique), évoluant depuis moins de 12h. Patients majeurs. Consentement signé (procédure d'urgence)
- **Traitement:** Injection IV de 1×10^6 /kg de CSM-GW décongelées allogéniques *versus* placebo (75 ml de solution de lavage (40% albumine 4%, 50% NaCl, 10% ACD)
- **Critère de jugement principal:** score SOFA *Sepsis Organ Failure Assessment score* (paramètres respiratoires, de coagulation, de fonction hépatique, de fonction hémodynamique, neurologique et rénale) à J7

MSC-COVID19 (NCT04625738)

D. Bensoussan, S. Gibot, C. Pochon, C. Laroye, L. Reppel, V. Decot

- Essai monocentrique (2 réanimations du CHRU de Nancy)
- **Phase II (efficacité)**
- Randomisée contre placebo
- En double aveugle
- 30 patients inclus
- Critères d'inclusion: SDRA modéré à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) avec ventilation mécanique < 48h, et infection à SARS-CoV2 prouvée
- Traitement: 3 injections de CSM-GW décongelées, du même donneur, à $1 \times 10^6/\text{kg}$ à J0, et $0.5 \times 10^6/\text{kg}$ à J3 et J5 versus placebo (diluant: albumine, NaCl 0.9% et ACD)
- Critère de jugement principal: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à J10
- Critères de jugements secondaires: durée de ventilation mécanique, épuration extrarénale, vasopresseurs, scores SOFA, survie, immunisation anti HLA

Premiers résultats

15 patients dans chaque bras inclus de novembre 2020 à mai 2021:

- **Excellente tolérance**
- **Rapport PaO₂/FiO₂>200 à J10:** 33,3% dans le bras CSM vs 26.7% dans le bras témoin
- Evolution identique dans les groupes du ratio PaO₂/FiO₂
- **Durée de séjour en réanimation moins longue dans le bras CSM:** en moyenne 22,93 jours vs 30,47 jours (et en médiane 19 jours vs 23 jours)
- **Proportion de journées sans ventilation mécanique supérieure dans le bras CSM:** 41.93% vs 24.2%
- **Survie à J90 identique** (20% de mortalité globale)
- **Peu d'immunisation anti HLA**

HAPLO-GEL : Injections de CSM-GW après allogreffe de CSH haploidentique pour la prophylaxie de la GVH: étude d'escalade de dose

M. D'Aveni, D. Bensoussan, C Pochon, C Laroye, L Reppel



- **Futur essai multicentrique** (Nancy, Strasbourg, Besançon, Paris St Louis et La Pitié Salpêtrière, Marseille)
- **Non ouvert, dossier de demande d'autorisation en cours** de constitution auprès de l'ANSM
- **Phase I**
 - Escalade de dose (3 doses: 1, 1.5, 2×10^6 /kg à J8, J15 et J22 post greffe)
 - 9 à 12 patients prévus (selon DLT)
 - **Critères d'inclusion:** patients adultes bénéficiant d'une allogreffe haploidentique après conditionnement RIC (T1B2F) pour une hémopathie maligne
 - **Traitement:** 3 injections de CSM-GW décongelées à J8, J15 et J22
 - **Critère de jugement principal:** Dose Toxique Minimale
 - **Critères secondaires:** GVH aiguë et chronique, décès lié à la toxicité de la greffe, rechute, infection, rejet primaire.

Développement et Perspectives

3D expansion in Bioreactor on micro carriers



Suspension de microporteur



Cellules adhérentes
Surface de microporteur

Cellules cultivées sur microporteur

PRODUCTION SCALE UP PRODUCTION GMP



- **UMR-CNRS-UL 7365**
 - D. Bensoussan, PU-PH
 - C. Laroye, PhD, MCU-PH
 - C. Husestein, PU
 - L. Reppel, MCU-PH
 - M. D'Aveni, MCU-PH

- **UMR-INSERM-UL 1116**
 - S Gibot, PU-PH, Intensive care physician

CHRU Nancy

- **UTCT**
 - D. Bensoussan, PU-PH
 - C. Laroye, MCU-PH
 - L. Reppel, MCU-PH
 - V. Decot, PU-PH
- **Réanimation**
 - S Gibot, PU-PH
 - A. Kimmoun, PU-PH
- **Maternité Régionale**
- **DREI**
 - N. Thilly, PU-PH
 - N. Keil
 - H. Rousseau
- **Pharmacovigilance**
 - N. Petitpain



CEA, Hôpital St Louis, Paris

- Dr Philippe Moreau
- Dr Nathalie Rouas-Freiss



Associations (CSM-GW et GVH)

AREMIG
Anaïs contre la
leucémie

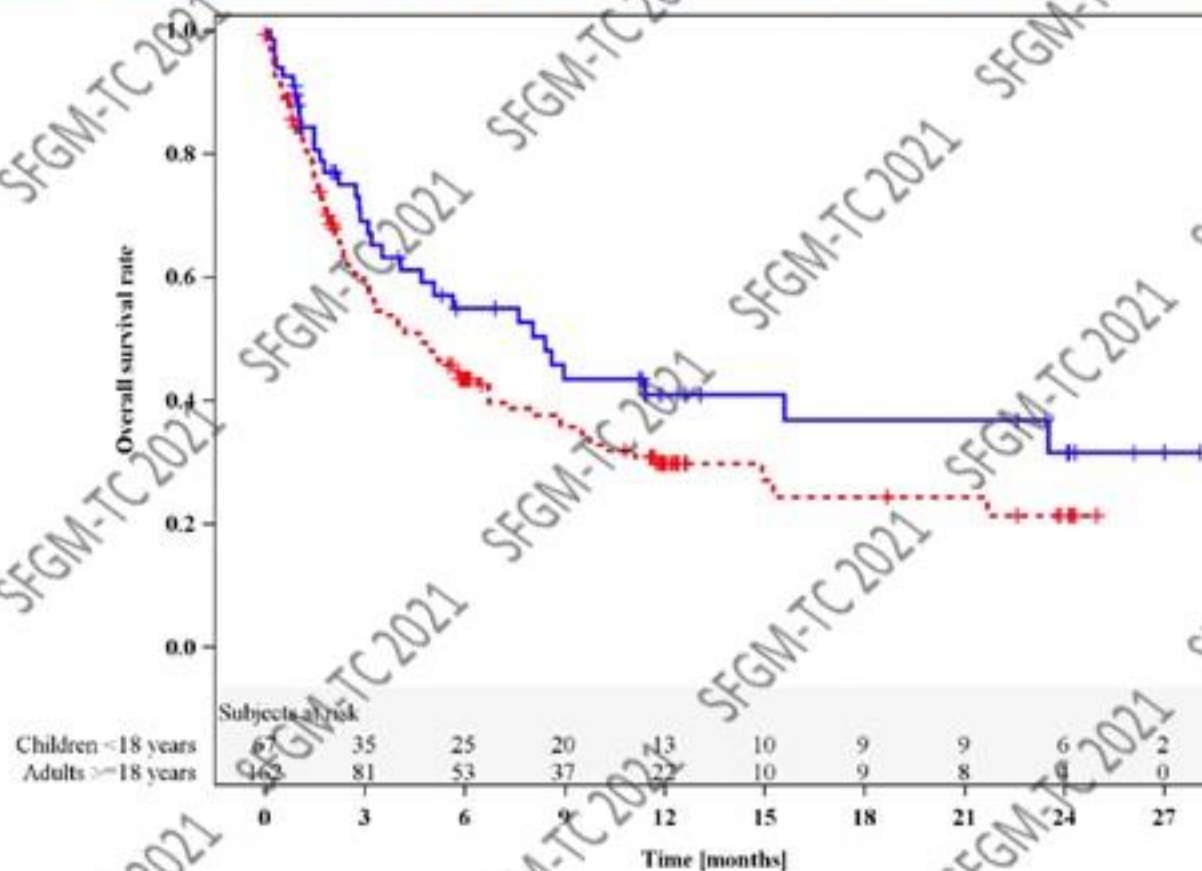
Utilisation en France

- Clinicaltrials.gov : 24 études en France
 - Recrutement actif : 5
 - Recrutement à venir : 3
 - Terminées : 8
 - Retirées : 2
 - Autre statut : 6
- CSM autologues ou allogéniques
- CSM issues de moelle osseuse, de cartilage ou de gelée de Wharton
- Indications très diverses
 - Choc
 - Ophtalmologie
 - Cardiologie
 - Os
 - Maladies auto-immunes
 - **IDUNN**

Clinical Data – Data Surveillance medac

medac

Kaplan-Meier estimates of overall survival by age group



Subjects at risk

Time [months]	Children <18 years	Adults ≥18 years
0	69	162
3	35	81
6	25	53
9	20	37
12	13	22
15	10	10
18	9	9
21	9	8
24	6	4
27	2	0

Children <18 years

Adults ≥18 years

Number of patients

69

162

Events

33 (47.8%)

100 (61.7%)

Censored

34 (49.3%)

62 (38.3%)

BALDER Trial Design

medac

Protocol Code / Short Title

MC-MS.C.2/GvHD / BALDER Trial

Design

Randomised, controlled, open label, multicentre, phase 2 trial. Data analysis will be descriptive in nature.

Investigational Product / Comparator

MC0518 versus Best Available Therapy (BAT)

Trial Population

Paediatric patients with SR-aGvHD after allogeneic stem cell transplantation

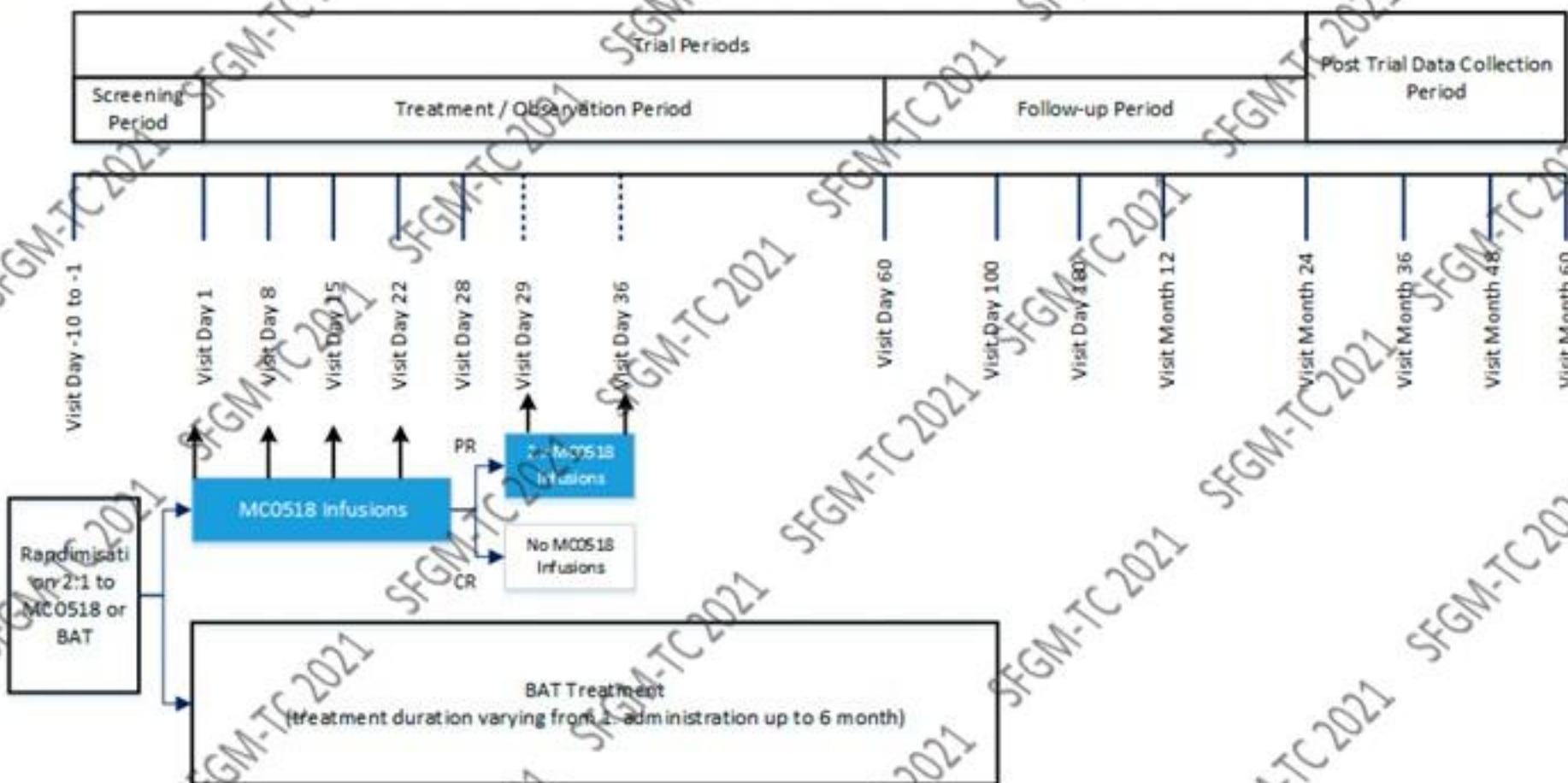
Primary Objective

Comparative evaluation of overall response rate (ORR) at Visit Day 28 after treatment with MC0518 or BAT

BALDER Trial Design



Trial Schedule



BALDER Trial Design

medac

Investigational Product - Dose and Mode of Administration

Intravenous infusions of MC0518 at a dose of 1 to 2 million cells/kg (based on actual body weight at Screening)

BW ≤ 10 kg*	BW 11 – 15 kg	BW 16 – 30 kg	BW 31 – 60 kg	BW 61 – 90 kg
1 bag MC0518 with 10×10^6 cells/bag	2 bags MC0518 with 10×10^6 cells/bag	1 bag MC0518 with 30×10^6 cells/bag	1 bag MC0518 with 60×10^6 cells/bag	1 bag MC0518 with 90×10^6 cells/bag

Doses slightly higher than 2 million cells/kg will be administrated to children with body weight below 5 kg due to the fact, that the smallest size of MC0518 bag contains 10 million cells.

BALDER Trial Design

medac

Randomisation and Sample Size

48 evaluable paediatric patients

Patients will be randomised in a 2:1 ratio to receive either MC0518 (n=32) or BAT (n=16)

Randomisation will be stratified by SR-aGvHD grade (Grade II versus III / IV) and underlying disease (malignant versus non-malignant)

Primary Endpoint

- Overall response (OR) as defined by complete response (CR) or partial response (PR) at Visit Day 28 relative to aGvHD status at baseline (Visit Day 1) prior to the first treatment.
 - CR is defined as resolution of aGvHD in all involved organs.
 - PR is defined as improvement in 1 stage in 1 or more organs involved with aGvHD symptoms without progression in others.
 - No response (NR) is defined as the absence of CR or PR.
 - Death before Visit Day 28 will be considered as NR.
 - The addition or change to any further systemic therapy after MO0518 / BAT before Visit Day 28 will be considered as NR.

Merci



medac

Lea Bosdure
Membres du CE CTL et CSM de la SFGM-TC
Nicole Raus

